

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平9-188625

(43)公開日 平成9年(1997)7月22日

(51)IntCl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	FI	技術表示箇所
A 6 1 K 31/70	ADP		A 6 1 K 31/70	ADP
	AED			AED
// C 0 7 H 15/20			C 0 7 H 15/20	
15/26			15/26	

審査請求 未請求 請求項の数11 OL (全 17 頁)

(21)出願番号	特願平8-293523	(71)出願人	000002956 田辺製薬株式会社 大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号
(22)出願日	平成8年(1996)11月6日	(72)発明者	辻原 健二 埼玉県浦和市大字大牧1149-133
(31)優先権主張番号	特願平7-287740	(72)発明者	本宮 光弥 埼玉県川口市仲町11-10ホワイトシティー 301
(32)優先日	平7(1995)11月7日	(72)発明者	船見 宜之 東京都中野区上鷲宮4-1-10パールハウス2205
(33)優先権主張国	日本 (JP)	(74)代理人	弁理士 箕浦 繁夫

最終頁に続く

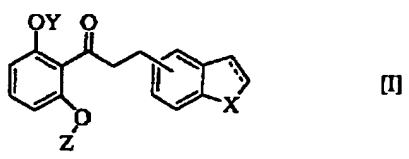
(54)【発明の名称】 医薬組成物

(57)【要約】

【課題】 本発明は、腎臓でのグルコース再吸収阻害に基づく優れた尿糖増加作用、血糖降下作用を示すプロピオフェノン誘導体を有効成分としてなる医薬組成物を提供するものである。

【解決手段】 一般式〔I〕

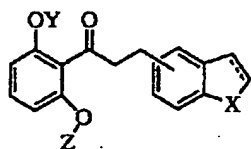
【化1】



〔但し、Xは酸素原子、硫黄原子またはメチレン基であり、OYは保護されていてもよい水酸基であり、Zはβ-D-グルコピラノシル基、4-O-(α-D-グルコピラノシル)-β-D-グルコピラノシル基またはそれらの1もしくは複数の水酸基がアシル化された基であり、点線は二重結合の存在または非存在を表す。〕で示されるプロピオフェノン誘導体またはその薬理的に許容し得る塩を有効成分としてなる医薬組成物。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式〔I〕



〔但し、Xは酸素原子、硫黄原子またはメチレン基であり、OYは保護されていてもよい水酸基であり、Zはβ-D-グルコピラノシル基、4-O-(α-D-グルコピラノシル)-β-D-グルコピラノシル基またはそれらの1もしくは複数の水酸基がアシル化された基であり、点線は二重結合の存在または非存在を表す。〕で示されるプロピオフェノン誘導体またはその薬理的に許容しうる塩を有効成分としてなる医薬組成物。

【請求項2】 Zがβ-D-グルコピラノシル基または4-O-(α-D-グルコピラノシル)-β-D-グルコピラノシル基（これらの基はC<sub>2-20</sub>アルカノイル基、低級アルコキシ低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基及びベンゾイル基から選ばれる基で1もしくは複数の水酸基がアシル化されていてもよい）である請求項1記載の医薬組成物。

【請求項3】 OYが低級アルカノイルオキシ基または水酸基、ZがC<sub>2-20</sub>アルカノイル基、低級アルコキシ低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基及びベンゾイル基から選ばれる基で2及び3位水酸基または6位水酸基がアシル化されていてもよいβ-D-グルコピラノシル基、点線が二重結合の存在を表す請求項1記載の医薬組成物。

【請求項4】 Xが酸素原子または硫黄原子、OYが水酸基、ZがC<sub>2-20</sub>アルカノイル基、低級アルコキシ低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基及びベンゾイル基から選ばれる基で2及び3位水酸基または6位水酸基がアシル化されていてもよいβ-D-グルコピラノシル基、点線が二重結合の存在を表す請求項1記載の医薬組成物。

【請求項5】 Xが酸素原子または硫黄原子、OYが水酸基、Zがβ-D-グルコピラノシル基または4-O-(α-D-グルコピラノシル)-β-D-グルコピラノシル基である請求項1記載の医薬組成物。

【請求項6】 Xが酸素原子、OYが低級アルカノイルオキシ基または水酸基、Zが2,3-ジ-O-(低級アルカノイル)-β-D-グルコピラノシル基、2,3-ジ-O-(低級アルコキシ低級アルカノイル)-β-D-グルコピラノシル基、6-O-(C<sub>2-20</sub>アルカノイル)-β-D-グルコピラノシル基、6-O-(低級アルコキシ低級アルカノイル)-β-D-グルコピラノシル基または6-O-ベンゾイル-β-D-グルコピラノシル基である請求項3記載の医薬組成物。

【請求項7】 Xが酸素原子、OYが低級アルカノイ

## 【化1】

□

ルオキシ基または水酸基、Zが2,3-ジ-O-(低級アルカノイル)-β-D-グルコピラノシル基である請求項6記載の医薬組成物。

【請求項8】 2'-〔2,3-ジ-O-(低級アルカノイル)-β-D-グルコピラノシルオキシ〕-6'-ヒドロキシ-3-(5-ベンゾ〔b〕フラニル)プロピオフェノンまたは2'-〔2,3-ジ-O-(低級アルカノイル)-β-D-グルコピラノシルオキシ〕-6'-(低級アルカノイルオキシ)-3-(5-ベンゾ〔b〕フラニル)プロピオフェノンを有効成分としてなる医薬組成物。

【請求項9】 2'-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-3-(5-ベンゾ〔b〕フラニル)プロピオフェノンまたはその薬理的に許容しうる塩を有効成分としてなる医薬組成物。

【請求項10】 血糖降下薬である請求項1、2、3、4、5、6、7、8又は9記載の医薬組成物。

【請求項11】 糖尿病の予防・治療薬である請求項10記載の医薬組成物。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、医薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】糖尿病の治療においては食事療法が必須であるが、これだけで十分なコントロールが得られないときは、必要に応じてインスリンまたは経口糖尿病薬が使用される。糖尿病薬としては、従来より、ビグアナイド系化合物及びスルホニルウレア系化合物が用いられている。しかしながら、ビグアナイド系化合物には乳酸アシドーシス、スルホニルウレア系化合物には重篤な低血糖という副作用があり、このような欠点のない新しい糖尿病治療剤の開発が望まれている。

【0003】近年、糖尿病の発症、並びに進展に高血糖自身が関与するというグルコース・トキシシティー・セオリー(Glucose toxicity theory)が提唱されている。すなわち、慢性的な高血糖がインスリン分泌を低下させると共に、インスリン感受性を低下させ、これがさらなる血糖の上昇を引き起こし、糖尿病が進展するという悪循環をうむというものである〔ジアベトロジー(Diabetologia)第28巻、第119頁(1985年)、ジアビーティーツ ケア(Diabetes Care)、第13巻、第61

0頁(1990年)等]。従って、高血糖を是正することにより、前述の悪循環を断ち切り、糖尿病の予防・治療が可能であるとされている。

【0004】高血糖を是正するための一つの方法としては、余分な糖を直接尿中に排泄させ、血糖値を正常化することが考えられる。フロリジンは、リンゴ、ナシ等のバラ科植物の樹皮や根皮に含まれる配糖体であり、腸管及び腎臓の絨毛膜のみに存在する $\text{Na}^+$ -グルコース共輸送体を阻害することにより、腎臓での糖の再吸収を阻害し、糖の排泄を促進して血糖を降下させることができる。この作用に基づき、フロリジンを糖尿病動物に毎日皮下投与して高血糖を是正し、血糖値を長期間正常に保つことにより、糖尿病動物の病態を改善し、正常化することが確認されている〔ジャーナル・オブ・クリニカル・インベスチゲーション(J. Clin. Invest.) 第79巻、第1510頁(1987年)、同第80巻、第1037頁(1987年)、同第87巻、第561頁(1991年)等]。

【0005】しかしながら、フロリジンを経口投与すると、大部分はアグリコンであるフロレチンとグルコースに加水分解され、フロリジンとして吸収される割合は小さく、尿糖排泄作用は非常に弱い。また、アグリコンであるフロレチンは促通拡散型の糖輸送担体を強力に阻害することが知られており、例えば、フロレチンをラットに静脈内投与すると脳内グルコース濃度が減少することが報告されている〔ストローク(Stroke)、第14巻、第388頁(1983年)〕ので、長期にわたりこれを使用すると、いろいろな組織に悪い影響が及ぶことが考えられる。そのためか、これまでフロリジンを糖尿病治療薬として用いようという試みはなされていない。

【0006】

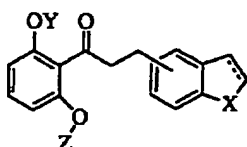
【発明が解決しようとする課題】本発明は、腎臓でのグルコースの再吸収阻害作用に基づく優れた尿糖増加作用を有し、それにより優れた血糖降下作用を示し、かつ、そのアグリコンは促通拡散型の糖輸送担体の阻害作用が著しく弱いプロピオフェノン誘導体を有効成分としてなる医薬組成物を提供するものである。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明は、一般式〔I〕

【0008】

〔化2〕



〔I〕

【0009】〔但し、Xは酸素原子、硫黄原子またはメチレン基であり、OYは保護されていてもよい水酸基であり、Zは $\beta$ -D-グルコピラノシル基、4-O-( $\alpha$ -

-D-グルコピラノシル)- $\beta$ -D-グルコピラノシル基またはそれらの1もしくは複数の水酸基がアシル化された基であり、点線は二重結合の存在または非存在を表す。〕で示されるプロピオフェノン誘導体及びその薬理的に許容しうる塩を有効成分としてなる医薬組成物に関する。

【0010】

【発明の実施の形態】本発明の有効成分である化合物〔I〕において、OYが保護された水酸基の場合、保護基としては、フェノール性水酸基の保護基となりうるものであればよく、例えばメトキシメチル基等の低級アルコキシ低級アルキル基；低級アルカノイル基、低級アルコキシ低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、ベンゾイル基等のアシル基；ベンジル基等があげられる。

【0011】また、本発明の有効成分である化合物において、プロピオフェノン構造とベンゾフラン、インデンもしくはベンゾチオフェン環またはそれらをジヒドロ化した環(以後、ベンゾフラン環等、という)は、プロピオフェノンの3位とベンゾフラン環等の5位もしくは6位と結合していることが好ましく、とりわけ、ベンゾフラン環等の5位と結合していることが好ましい。

【0012】本発明の有効成分である化合物〔I〕において、Zが $\beta$ -D-グルコピラノシル基または4-O-( $\alpha$ -D-グルコピラノシル)- $\beta$ -D-グルコピラノシル基(これらの基は1もしくは複数の水酸基がアシル化されている)の場合、アシル基としては、 $\text{C}_{2-20}$ アルカノイル基、低級アルコキシ低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、ベンゾイル基、アミノ酸から一つのカルボキシル基の水酸基を除いた残基(当該残基中に存するアミノ基及び/またはカルボキシル基は慣用の保護基で保護されていてもよい)等があげられ、アミノ酸から一つのカルボキシル基の水酸基を除いた残基としては、例えば、グルタミン酸、グルタミン、セリン、ザルコシン、アロリン、フェニルアラニン、ロイシン、イソロイシン、グリシン、トリアトファン、システイン、ヒスチジン、チロシン又はバリン等の天然アミノ酸、その対掌体もしくはラセミ体から一つのカルボキシル基の水酸基を除いた残基をあげることができる。

【0013】本発明の有効成分であるプロピオフェノン誘導体〔I〕の具体例としては、一般式〔I〕において、Zが $\beta$ -D-グルコピラノシル基または4-O-( $\alpha$ -D-グルコピラノシル)- $\beta$ -D-グルコピラノシル基(これらの基は $\text{C}_{2-20}$ アルカノイル基、低級アルコキシ低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基及びベンゾイル基から選ばれる基で1もしくは複数の水酸基がアシル化されていてもよい)である化合物があげられる。

【0014】好ましい化合物としては、一般式〔I〕において、OYが低級アルカノイルオキシ基または水酸

基、ZがC<sub>2-20</sub>アルカノイル基、低級アルコキシ低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基及びベンゾイル基から選ばれる基で2及び3位水酸基または6位水酸基がアシル化されていてもよいβ-D-グルコピラノシル基、点線が二重結合の存在を表す化合物があげられ、このうち、Xが酸素原子または硫黄原子、OYが水酸基である化合物が特に好ましい。

【0015】優れた薬効を奏する化合物としては、Xが酸素原子または硫黄原子、OYが水酸基、Zがβ-D-グルコピラノシル基または4-O-(α-D-グルコピラノシル)-β-D-グルコピラノシル基である化合物があげられる。

【0016】他の優れた薬効を奏する化合物としては、Xが酸素原子、OYが低級アルカノイルオキシ基または水酸基、Zが2,3-ジ-O-(低級アルカノイル)-β-D-グルコピラノシル基、2,3-ジ-O-(低級アルコキシ低級アルカノイル)-β-D-グルコピラノシル基、6-O-(C<sub>2-20</sub>アルカノイル)-β-D-グルコピラノシル基、6-O-(低級アルコキシ低級アルカノイル)-β-D-グルコピラノシル基または6-O-ベンゾイル-β-D-グルコピラノシル基である化合物をあげることができる。

【0017】より優れた薬効を有する化合物としては、Xが酸素原子、OYが低級アルカノイルオキシ基または水酸基、Zが2,3-ジ-O-(低級アルカノイル)-β-D-グルコピラノシル基である化合物をあげることができ、とりわけ、2'-[2,3-ジ-O-(低級アルカノイル)-β-D-グルコピラノシルオキシ]-6'-ヒドロキシ-3-(5-ベンゾ〔b〕フラニル)プロピオフェノンまたは2'-[2,3-ジ-O-(低級アルカノイル)-β-D-グルコピラノシルオキシ]-6'-(低級アルカノイルオキシ)-3-(5-ベンゾ〔b〕フラニル)プロピオフェノンである化合物が好ましい。

【0018】また、別の優れた薬効を有する化合物としては、2'-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-3-(5-ベンゾ〔b〕フラニル)プロピオフェノンまたはその薬理的に許容しうる塩をあげることができる。

【0019】本発明の有効成分であるプロピオフェノン誘導体〔I〕は、遊離の形でもまたその薬理的に許容しうる塩の形でも本発明の目的に用いることができる。薬理的に許容しうる塩としては、ナトリウム塩等のアルカリ金属塩等があげられる。

【0020】本発明の有効成分である化合物〔I〕及びその薬理的に許容しうる塩は、経口的にも非経口的にも投与することができ、経口もしくは非経口投与に通常用いられる医薬担体を用いて、適当な製剤とすることができる。かかる医薬担体としては、例えば、結合剤(シロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、トラガン

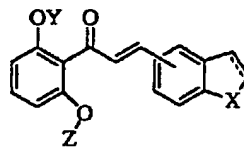
ト、ポリビニルピロリドン等)、賦形剤(乳糖、砂糖、コーンスターチ、リン酸カリウム、ソルビット、グリシン等)、潤滑剤(ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ等)、崩壊剤(バレイショデンプン等)及び湿潤剤(ラウリル硫酸ナトリウム等)等をあげることができる。また、これら医薬製剤は、経口投与する場合には、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤の如き固形製剤であってもよく、溶液、懸濁液、乳液の如き液体製剤であってもよい。一方、非経口投与する場合には、例えば、注射用蒸留水、生理的食塩水、ブドウ糖水溶液等を用いて、注射剤や点滴剤とすることができる。

【0021】本発明の有効成分であるプロピオフェノン誘導体〔I〕の投与量は、患者の年齢・体重・状態あるいは疾患の程度により異なるが、通常1日当たりの投与量は、経口投与の場合には、0.1~100mg/kg、とりわけ1~40mg/kg、非経口投与の場合には、0.01~50mg/kg、とりわけ0.1~10mg/kgであるのが好ましい。

【0022】本発明の有効成分であるプロピオフェノン誘導体〔I〕またはその薬理的に許容しうる塩は、一般式〔II〕

【0023】

〔化3〕



〔II〕

【0024】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示されるアクリロフェノン誘導体を還元し、所望により薬理的に許容しうる塩とすることにより製造することができる。

【0025】本還元反応は常法に従い、金属水素化物による還元、接触還元等により実施することができる。例えば、金属水素化物による還元では、溶媒(例えば、メタノール、エタノールの有機溶媒又はこれら有機溶媒と水との混合溶媒)中、金属水素化物(例えば、水素化テルルナトリウム(NaTeH)等。水素化テルルナトリウムはシンセシス(Synthesis)、第545頁(1978年)記載の方法に従って調整することができる。)を用いて、また、接触還元では、溶媒(例えば、メタノール、エタノールの有機溶媒又はこれら有機溶媒と水との混合溶媒)中、常圧水素雰囲気下で触媒(例えば、パラジウム-炭素、白金-炭素、酸化白金等)を用いて、冷却下~加熱下(とりわけ10℃~30℃)で接触還元して実施することができる。

【0026】また、原料化合物〔II〕において、点線が二重結合の存在を表す化合物である場合、本還元反応により当該二重結合も還元された化合物が生成する場合

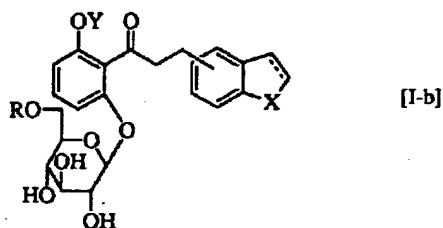
があるが、そのようにして得られた化合物も本発明の有効成分である化合物に含まれるものである。

【0027】更に、このようにして得られた本発明の有効成分である化合物は、以下の方法により相互に変換することも可能である。

【0028】本発明の有効成分である化合物のうち、Zが6位水酸基がアシル化された $\beta$ -D-グルコピラノシル基である化合物、即ち一般式〔I-b〕

【0029】

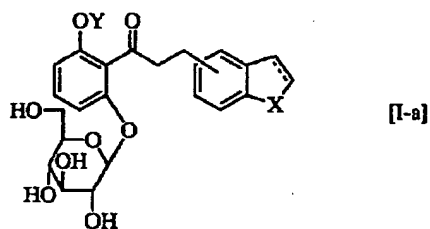
【化4】



【0030】(但し、Rはアシル基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物は、本発明の有効成分である化合物のうち、Zが $\beta$ -D-グルコピラノシル基である化合物、即ち一般式〔I-a〕

【0031】

【化5】

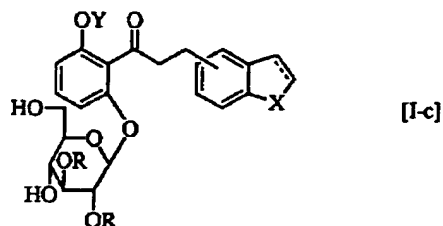


【0032】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物をアシル化することにより製することができる。

【0033】本発明の有効成分である化合物のうち、Zが2及び3位水酸基がアシル化された $\beta$ -D-グルコピラノシル基である化合物、即ち一般式〔I-c〕

【0034】

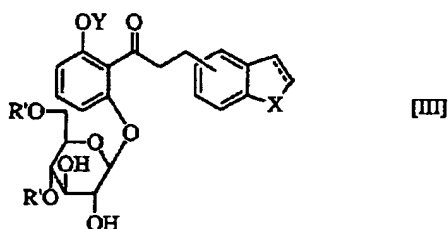
【化6】



【0035】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物は、化合物〔I-a〕の $\beta$ -D-グルコピラノシル基の4及び6位水酸基を保護し、一般式〔III〕

【0036】

【化7】



【0037】(但し、R' Oは保護された水酸基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物を製したのち、 $\beta$ -D-グルコピラノシル基の2及び3位水酸基をアシル化し、保護基を除去することにより製することができる。

【0038】化合物〔III〕において、保護基としては慣用の保護基を使用することができるが、とりわけ4位及び6位水酸基の保護基が、互いに結合してベンジリデン基またはイソプロピリデン基等のアルキリデン基を形成しているものを好適に用いることができる。

【0039】原料化合物〔I-a〕または〔III〕のアシル化は、所望のアシル基に対応する有機酸(例えば、 $C_{1-19}$ アルキルカルボン酸、低級アルコキシ低級アルキルカルボン酸、低級アルコキシカルボン酸、安息香酸等)、その塩またはその反応性誘導体(以後、アシル化剤と称する)と原料化合物を反応させることにより、実施することができる。

【0040】アシル基に対応する有機酸またはその塩と原料化合物の反応は、適当な溶媒(例えば、ジクロロメタン等)中、縮合剤(例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド等)の存在または非存在下に、また、有機酸の反応性誘導体と原料化合物の反応は、適当な溶媒(例えば、ジクロロメタン等)中もしくは無溶媒で脱酸剤(例えば、水酸化アルカリ金属等)の存在または非存在下に、冷却下~加熱下(好ましくは $-10^{\circ}\text{C}$ ~ $100^{\circ}\text{C}$ 、とりわけ $0^{\circ}\text{C}$ ~ $50^{\circ}\text{C}$ )で実施することができる。

【0041】有機酸の塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩等のアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩をあげることができる。これら有機酸の塩を縮合反応に用いる場合には、反応に際して遊離の酸としておくことが好ましい。

【0042】また、反応性誘導体としては、対応する有機酸の酸ハライド、酸無水物、活性エステル等があげられる。

【0043】また、本アシル化反応において、原料化合物の基OYが遊離の水酸基である場合、この水酸基もアシル化される場合があるが、この様にして得られる生成物も本発明の有効成分である化合物のうちに含まれるものである。

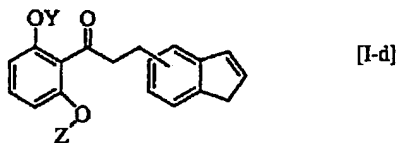
【0044】本発明の有効成分である一般式〔I-a〕で示される化合物は、本発明の有効成分である化合物〔I〕のうち、Zが $\beta$ -D-グルコピラノシル基または4-O-( $\alpha$ -D-グルコピラノシル)- $\beta$ -D-グルコピラノシル基(これらの1もしくは複数の水酸基がア

シル化されている)である化合物の中間体として使用することができる。

【0045】更に、本発明の有効成分である化合物のうち、Xがメチレン基であり、点線が二重結合の存在を表す化合物、即ち一般式〔I-d〕

【0046】

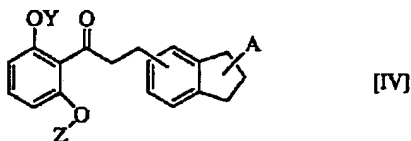
【化8】



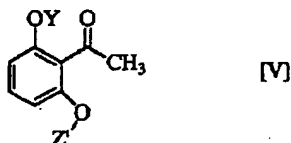
【0047】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示されるインデン型化合物は、Xがメチレン基であり、点線が二重結合の不存在を表す化合物に予め脱離基を導入した化合物、即ち一般式〔IV〕

【0048】

【化9】



【0049】(但し、Aは脱離基を表し、他の記号は前



【0055】(但し、Z'は水酸基が保護されていてもよいβ-D-グルコピラノシル基または水酸基が保護されていてもよい4-O-(α-D-グルコピラノシル)-β-D-グルコピラノシル基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示されるアセトフェノン化合物と、一般式〔VI〕

【0056】

【化11】



【0057】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示されるアルデヒド化合物を縮合させ、所望により保護基を除去し、更に要すればアシル化することにより製することができる。

【0058】原料化合物〔V〕のZ'が、水酸基が保護されたβ-D-グルコピラノシル基または水酸基が保護された4-O-(α-D-グルコピラノシル)-β-D-グルコピラノシル基である場合、保護基としては、低級アルカノイル基等慣用の保護基を用いることができ、該保護基の除去は加水分解等の常法に従って行うことが

記と同一意味を有する。)で示されるインデン型化合物から水素原子と脱離基Aを脱離させることにより製することもできる。

【0050】本脱離反応は、適当な溶媒(例えば、ジクロロメタン等)中もしくは無溶媒で、塩基(例えば、トリ低級アルキルアミン、ピリジン等)の存在もしくは非存在下に、冷却下~加熱下(好ましくは加熱下、とりわけ100℃~150℃)で実施することができる。

【0051】脱離基Aとしては、慣用の脱離基、例えば、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等を好適に用いることができる。

【0052】この脱離反応において、プロピオフェノンの3位とインデン環の5位もしくは6位と結合した5-インデン型化合物と6-インデン型化合物が混合して得られる場合があるが、このようにして得られる混合物も本発明の有効成分である化合物に含まれるものである。また、混合物として得られた場合には、必要であれば、両化合物はクロマトグラフ等により、分離することができる。

【0053】原料化合物〔II〕は、一般式〔V〕

【0054】

【化10】

できる。

【0059】アセトフェノン誘導体〔V〕とアルデヒド化合物〔VI〕との縮合反応は、常法により実施することができ、例えば溶媒中(メタノール、エタノール等の有機溶媒又はこれら有機溶媒と水との混合溶媒)、塩基(水酸化アルカリ金属等)の存在下に冷却下~加熱下(とりわけ10℃~30℃)で実施することができる。

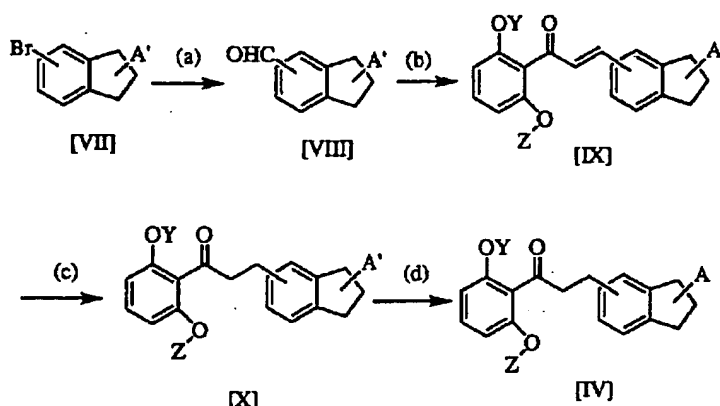
【0060】生成物のアシル化が必要である場合、アシル化は上記の化合物〔I-a〕または〔III〕のアシル化と同様にして実施することができる。また、アシル化は原料化合物の水酸基の立体的な環境が相違すること、及び/またはアシル化剤の使用量を調節することにより全ての水酸基をアシル化することも、また、水酸基を選択的にアシル化することもできる。

【0061】本反応によって得られた化合物〔II〕は、精製して反応に用いてもよいが、粗製のまま還元反応に用いることもできる。

【0062】また、化合物〔IV〕は、例えば、以下に記載した方法により製することができる。

【0063】

【化12】



【0064】(但し、A' は保護された水酸基、他の記号は前記と同一意味を有する。)即ち、

(a) 化合物〔VII〕とマグネシウムから常法によりグリニャール(Grignard)試薬を調製し、次いで適当な溶媒中(例えばテトラヒドロフラン)、ジメチルホルムアミド等と反応させてホルミル化した化合物〔VIII〕を得る。A' における保護基としては、常法により容易に除去できる慣用の保護基(例えばテトラヒドロピラニル基)を用いることができる。

【0065】(b) 化合物〔VIII〕と化合物〔V〕を縮合させ、所望により保護基を除去し、更に要すればアシル化して化合物〔IX〕を得る。この反応は、化合物〔II〕を製する工程と同様にして実施することができる。

【0066】(c) 化合物〔IX〕を還元して化合物〔X〕を得る。この還元反応は、化合物〔I〕を製する工程と同様にして実施することができる。

【0067】(d) A' における保護基を除去した後、水酸基を脱離基Aに変換して、化合物〔IV〕を得る。水酸基の脱離基への変換は、常法に従い、適当な溶媒中(例えばピリジン)、塩基の存在下もしくは非存在下に、ハロゲン化剤、メタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド等を作用させることにより、実施することができる。

【0068】出発原料化合物〔V〕は、(i) ジャーナル・オブ・メディシナル・アンド・ファーマシューティカル・ケミストリー(J. Med. Pharm. Chem.)、第5巻、1054頁(1962年)に記載の方法に準じて、例えば、2', 6'-ジヒドロキシアセトフェノンと2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシルプロミドを、水酸化カリウムの存在下に含水アセトン中で反応させ、次いで所望によりフェノール性水酸基を保護することにより製するか、あるいは、(ii) 例えば、2', 6'-ジヒドロキシアセトフェノンと2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシルプロミドもしくは2, 3, 6-トリ-O-アセチル-4-O-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)- $\alpha$ -D-グルコピラノシルプロミドをトルエン中、炭酸カドミウムの存在下

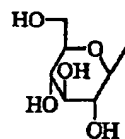
に加熱、還流した後、次いで所望によりフェノール性水酸基を保護することにより製することができる。

【0069】本明細書において、低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基等炭素数1~6の直鎖または分岐鎖のアルコキシ基をあげることができ、とりわけ炭素数1~4のものが好ましい。

【0070】C<sub>2-20</sub>アルカノイル基としては、例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、2-メチルプロピオニル基、バレリル基、ヒバロイル基、ラウロイル基、ミリストイル基、パルミトイル基、ステアロイル基等炭素数2~20の直鎖または分岐鎖のアルカノイル基をあげることができる。低級アルカノイル基としては、上記アルカノイル基のうち、炭素数2~7の直鎖または分岐鎖のアルカノイル基をあげることができ、とりわけ炭素数2~5のものが好ましい。

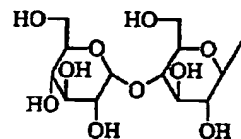
【0071】また、本明細書中、 $\beta$ -D-グルコピラノシルとは、下記式

【0072】  
【化13】



【0073】で示される構造を表し、4-O-( $\alpha$ -D-グルコピラノシル)- $\beta$ -D-グルコピラノシルとは、下記式

【0074】  
【化14】



【0075】で示される構造を表す。

【0076】実験例

(ラットにおける尿糖増加作用)

(実験方法) 検体(後記製造例記載化合物またはフロリジン)にTween80(ナカライテスク(株)製)及び水を加えて0.5% Tween80水溶液5ml中検体100mgを含有する検体投与液を調製した。検体投与群には雄性SD系ラット(6週齢、1群3~5匹)に検体投与液を8時間間隔で2回経口投与(投与量:100mg/kg/回)した。一方、対照群には0.5% Tween80水溶液を(投与量:5ml/kg/回)投与した。初回投与後24時間、ラットを代謝ゲージに入れて尿を採取した。尿は尿量を測定した後、遠心分離により混雑物を除いてからグルコース・アナライザー(アベック社製)で尿糖濃度を測定した。尿量(ml)及び尿糖濃度(mg/dl)から算出した24時間に排泄された尿糖量を、体重200gあたりの尿糖量(mg/24hr/200g体重)に換算した。結果は第1表記載の通りである。

【0077】

【表1】

第1表

検体化合物投与群 (製造例番号)	尿糖量*1) (mg/24hr/200g 体重)
1	591±105
3	140±10
4	461±29
5*2)	326.7±43.2
6	1281.9±137.2
7	1198.8±102.2
8	582.6±18.0
9	719.9±45.0
11	687.6±47.7
13	727.7±87.5
14	516.0±9.4
15	235.8±20.4
16	412.6±33.1
17	331.3±39.3
フロリジン	12.7±6.9
対照群	2.5±1.3

\*1) 平均±標準偏差

\*2) 混合物を検体化合物とした。

【0078】上記結果から明らかな通り、本発明の有効成分であるプロピオフェノン誘導体(I)を投与した群

はフロリジン投与の群と比較して、約11~100倍尿糖量が増加していることがわかる。

【0079】

【製造例】

製造例1

2'-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシアセトフェノン965mg、ベンゾ〔b〕フラン-5-カルバルデヒド350mg、エタノール10mlの混合物に、50%水酸化カリウム水溶液2mlを滴下し、室温で一晩攪拌する。減圧下溶媒を留去し、残渣に水とジソプロピルエーテルを加え、攪拌し、水層を分取する。水冷下層を10%塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出する。得られた有機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去して、粗製の2'-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-3-(5-ベンゾ〔b〕フラニル)アクリロフェノンを得る。本品を、あらかじめテルル383mg、水素化ホウ素ナトリウム270mgより調製した水素化テルルナトリウムのエタノール溶液15mlに加え、室温で2.5時間反応させる。不溶物をろ去し、ろ液に水及び酢酸エチルを加え、攪拌後有機層を分取する。有機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2'-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-3-(5-ベンゾ〔b〕フラニル)プロピオフェノン480mgを得る。

【0080】NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.00(2H, t, J=7.5Hz), 3.1-3.4(6H, m), 3.47(1H, m), 3.71(1H, dd, J=1.7, 5.1, 11.4Hz), 4.56(1H, t, J=5.7Hz), 4.93(1H, d, J=7.4Hz), 5.03(1H, d, J=5.2Hz), 5.10(1H, d, J=4.6Hz), 5.25(1H, d, J=5.3Hz), 6.55(1H, d, J=8.2Hz), 6.68(1H, d, J=7.8Hz), 6.87(1H, dd, J=1.0, 3.2Hz), 7.21(1H, dd, J=1.8, 8.5Hz), 7.24(1H, t, J=8.3Hz), 7.46(1H, d, J=8.5Hz), 7.53(1H, d, J=1.3Hz), 7.92(1H, d, J=2.2Hz), 10.98(1H, s)

FABMS(m/z): 467[(M+Na)<sup>+</sup>]

【0081】製造例2

2'-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシアセトフェノン1500mg、ベンゾ〔b〕フラン-5-カルバルデヒド545mg、エタノール15mlの混合物に50%水酸化カリウム水溶液3mlを滴下し、室温で一晩攪拌する。得られた反応液に10%白金-炭素303mgを加え、常圧下、接触還元を行う。触媒をろ去



し、ろ液を減圧濃縮し、残渣にトルエンと水を加え攪拌し、水層を分取する。氷冷下、水層を10%塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出する。得られた有機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2'-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-3-(5-ベンゾ〔b〕フラニル)プロピオフェノン982mgを得る。物性値は製造例1記載の通りである。

#### 【0082】製造例3

2'-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシアセトフェノン1268mg、ベンゾ〔b〕フラン-5-カルバルデヒド911mgを製造例1と同様に反応、処理し、粗製の2'-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-3-(5-ベンゾ〔b〕フラニル)アクリロフェノンを得る。本品を、エタノール20ml及び酢酸2mlの混合溶媒に溶かし、10%パラジウム-炭素0.5gを触媒に用いて、常圧下、接触還元を行う。触媒をろ去し、ろ液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルと水を加え攪拌し、有機層を分取する。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、乾燥し、溶媒を留去する。残渣をクロロホルム-ジイソプロピルエーテル中で粉末とし、ろ取し、乾燥して2'-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-3-(2,3-ジヒドロ-5-ベンゾ〔b〕フラニル)プロピオフェノン920mgを得る。

【0083】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.81 (2H, t, J=7.5Hz), 3.12 (2H, t, J=8.6Hz), 3.15-3.38 (6H, m), 3.46 (1H, m), 3.70 (1H, m), 4.46 (2H, t, J=8.7Hz), 4.55 (1H, t, J=5.7Hz), 4.91 (1H, d, J=7.5Hz), 5.02 (1H, d, J=5.2Hz), 5.09 (1H, d, J=4.7Hz), 5.20 (1H, d, J=5.3Hz), 6.55 (1H, d, J=8.3Hz), 6.62 (1H, d, J=8.1Hz), 6.67 (1H, d, J=7.7Hz), 6.95 (1H, dd, J=1.8, 8.1Hz), 7.11 (1H, broad-s), 7.24 (1H, t, J=8.3Hz), 11.00 (1H, s)

FABMS (m/z): 469 [(M+Na)<sup>+</sup>].

#### 【0084】製造例4

製造例1と同様にして、対応する原料化合物から、2'-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-3-(5-ベンゾ〔b〕チエニル)プロピオフェノンを得る。

【0085】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.03 (2H, t, J=7.3Hz), 3.1-3.4 (6H, m), 3.47 (1H, m), 3.71 (1H, d, dd, J=1.5, 5.1, 11.7Hz), 4.56

(1H, t, J=5.7Hz), 4.93 (1H, d, J=7.3Hz), 5.03 (1H, d, J=5.1Hz), 5.10 (1H, d, J=4.4Hz), 5.26 (1H, d, J=5.1Hz), 6.55 (1H, d, J=8.1Hz), 6.69 (1H, d, J=8.1Hz), 7.26 (1H, t, J=8.1Hz), 7.29 (1H, dd, J=1.5, 8.8Hz), 7.38 (1H, dd, J=0.7, 5.5Hz), 7.70 (1H, d, J=5.5Hz), 7.76 (1H, d, J=0.7Hz), 7.87 (1H, d, J=8.1Hz), 11.01 (1H, s)

FABMS (m/z): 483 [(M+Na)<sup>+</sup>].

#### 【0086】製造例5

(1) 6-プロモインダン-1-オール3.01gとジヒドロピラン1.78gをジクロロメタン50mlに溶解し、ピリジニウムp-トルエンスルホネート178mgを加え、室温で1.5時間攪拌する。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒;ヘキサン:酢酸エチル)で精製し、6-プロモ-1-テトラヒドロピラニルオキシインダン4.10gを得る。

【0087】MS (m/z): 296, 298 (M<sup>+</sup>)

(2) アルゴン雰囲気下、テトラヒドロフラン3ml中のマグネシウム228mg及びヨウ素3mgの混合物を60℃に加熱し、攪拌しながら6-プロモ-1-テトラヒドロピラニルオキシインダン2.60gのテトラヒドロフラン溶液5mlを滴下する。滴下終了後、70℃で1時間攪拌する。次いで、氷冷下、ジメチルホルムアミド959mgのテトラヒドロフラン溶液2mlを滴下し、更に氷冷下1時間攪拌する。反応液を氷-酢酸混合物に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、水洗、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒;ヘキサン:酢酸エチル)で精製し、1-テトラヒドロピラニルオキシインダン-6-カルバルデヒド1081mgを得る。

【0088】MS (m/z): 246 (M<sup>+</sup>)

(3) 2'-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシアセトフェノンと1-テトラヒドロピラニルオキシインダン-6-カルバルデヒドを製造例1と同様に処理して、2'-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-3-(1-テトラヒドロピラニルオキシインダン-6-イル)プロピオフェノンを得る。

【0089】FABMS (m/z): 567 [(M+Na)<sup>+</sup>]

(4) 2'-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-3-(1-テトラヒドロピラニルオキシインダン-6-イル)プロピオフェノン1160mgをピリジン10mlに溶解し、無水酢酸1.63gを

加え、室温で一晩攪拌する。ビリジンを減圧留去した後、残渣を酢酸エチルに溶解し、水洗、乾燥後、溶媒を留去して、2'-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-アセトキシ-3-(1-テトラヒドロピラニルオキシインダン-6-イル)プロピオフェノン1438mgを得る。

本品を酢酸20ml、テトラヒドロフラン10ml、水5mlの混合溶媒に溶解し、45℃で3時間攪拌する。次いで、酢酸エチルと水を加え、攪拌し、有機層を分取する。有機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒;クロロホルム:アセトン)で精製し、2'-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-アセトキシ-3-(1-ヒドロキシインダン-6-イル)プロピオフェノン1071mgを得る。

【0090】FABMS (m/z): 693 [(M+N a)<sup>+</sup>]

(5) 2'-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-アセトキシ-3-(1-ヒドロキシインダン-6-イル)プロピオフェノン1054mgをビリジン30mlに溶解し、p-トルエンスルホニルクロリド329mgを加え、75℃で一晩攪拌する。更に、p-トルエンスルホニルクロリド150mgを加え、2日間還流する。ビリジンを減圧留去した後、残渣を酢酸エチルに溶解し、水洗、乾燥する。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒;クロロホルム:酢酸エチル)で精製して、2'-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-3-(インデン-6-イル)プロピオフェノン及び2'-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-3-(インデン-5-イル)プロピオフェノンの1:1混合物676mgを得る。

【0091】FABMS (m/z): 633 [(M+N a)<sup>+</sup>]

(6) 2'-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-3-(インデン-6-イル)プロピオフェノン及び2'-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-3-(インデン-5-イル)プロピオフェノンの混合物660mgをメタノール20mlに溶解し、炭酸カリウム1g及び水0.2mlを加え、室温で1時間攪拌する。反応液を氷冷下10%塩酸で中和した後、酢酸エチルを加えて攪拌し、有機層を分取する。得られた有機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒;クロロホルム:メタノール)で精製し、2'-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-3-(インデン-6-イル)

プロピオフェノン及び2'-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-3-(インデン-5-イル)プロピオフェノンの1:1混合物441mgを得る。

【0092】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.94 (2H×2, t, J=7.5Hz), 3.1-3.4 (8H×2, m), 3.46 (1H×2, m), 3.70 (1H×2, ddd, J=1.9, 5.3, 11.7Hz), 4.55 (1H×2, t, J=5.4Hz), 4.93 (1H×2, d, J=7.2Hz), 5.02 (1H×2, d, J=5.2Hz), 5.09 (1H×2, d, J=4.7Hz), 5.22 (1H×2, d, J=5.1Hz), 6.53 (1H, dt, J=5.5, 2.0Hz), 6.55 (1H×2, d, J=8.4Hz), 6.58 (1H, dt, J=5.5, 2.0Hz), 6.68 (1H×2, d, J=8.1Hz), 6.88 (1H×2, m), 7.07 (1H, dd, J=1.5, 7.6Hz), 7.14 (1H, dd, J=1.5, 7.8Hz), 7.25 (1H×2, t, J=8.3Hz), 7.29 (1H, d, J=8.0Hz), 7.31 (1H, s), 7.36 (1H, d, J=7.6Hz), 7.39 (1H, s), 11.02 (1H×2, s)

FABMS (m/z): 465 [(M+Na)<sup>+</sup>]

【0093】製造例6

(1) 2'-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-3-(5-ベンゾ[b]フラニル)プロピオフェノン4.44gとジクロロメタン80mlの混合物に、ベンズアルデヒドジメチルアセタール3.04g及びp-トルエンスルホン酸0.19gを加え、室温で2時間攪拌する。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣を酢酸エチルに溶解する。有機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒;クロロホルム:メタノール)で精製して、2'-(4,6-O-ベンジリデン-β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-3-(5-ベンゾ[b]フラニル)プロピオフェノン5.84gを得る。

【0094】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.00 (2H, t, J=7.6Hz), 3.2-3.4 (6H, m), 3.5-3.6 (1H, m), 4.20 (1H, t, J=5.1Hz), 5.17 (1H, d, J=7.7Hz), 5.47 (1H, d, J=5.2Hz), 5.58 (1H, s), 5.59 (1H, d, J=5.8Hz), 6.57 (1H, d, J=8.1Hz), 6.72 (1H, d, J=8.1Hz), 6.89 (1H, dd, J=1.0, 2.2Hz), 7.21 (1H, dd, J=1.9, 8.5Hz), 7.25 (1H, t, J=8.3Hz), 7.35-7.55 (7H, m), 7.94 (1H, d, J=2.2Hz)

z), 10.82 (1H, s)

FABMS (m/z) : 555 [ (M+Na)<sup>+</sup> ]。

【0095】(2) 2'-(4,6-O-ベンジリデン-β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-3-(5-ベンゾ〔b〕フラニル)プロピオフェノン5.78gをピリジン50mlに溶解し、無水酢酸6.65gを加え、室温で4時間攪拌する。反応液に酢酸エチルを加え、水-10%塩酸に注ぎ、攪拌して有機層を分取する。得られた有機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去して、粗製の2'-(2,3-ジ-O-アセチル-4,6-O-ベンジリデン-β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-アセトキシ-3-(5-ベンゾ〔b〕フラニル)プロピオフェノン7.24gを得る。本品520mgを酢酸10mlに溶解し、水1.5ml及びp-トルエンズルホン酸45mgを加え、50℃で5時間攪拌する。反応液に水と酢酸エチルを加え、攪拌後、有機層を分取し、水洗後、乾燥する。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒;クロロホルム:メタノール)で精製して、2'-(2,3-ジ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-アセトキシ-3-(5-ベンゾ〔b〕フラニル)プロピオフェノン360mgを得る。

【0096】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.88 (3H, s), 2.00 (6H, s), 2.9-3.1 (4H, m), 3.5-3.8 (4H, m), 4.75 (1H, t, J=5.5Hz), 4.90 (1H, d, J=8.0, 9.8Hz), 5.11 (1H, t, J=9.2Hz), 5.50 (1H, d, J=7.9Hz), 5.59 (1H, d, J=5.7Hz), 6.88 (1H, d, J=7.9Hz), 6.90 (1H, d, J=2.2Hz), 7.16 (1H, d, J=8.1Hz), 7.17 (1H, dd, J=1.7, 8.5Hz), 7.44 (1H, t, J=8.2Hz), 7.48 (1H, d, J=1.8Hz), 7.49 (1H, d, J=8.6Hz), 7.94 (1H, d, J=2.2Hz)

FABMS (m/z) : 593 [ (M+Na)<sup>+</sup> ]。

【0097】製造例7

(1) 2'-(2,3-ジ-O-アセチル-4,6-O-ベンジリデン-β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-アセトキシ-3-(5-ベンゾ〔b〕フラニル)プロピオフェノン7.20gをテトラヒドロフラン-メタノール混液(40ml-40ml)に溶解し、炭酸水素ナトリウム4.28g及び水0.8mlを加え、50℃で6.5時間攪拌する。炭酸水素ナトリウムをろ去し、ろ液を減圧濃縮して、得られた残渣を酢酸エチルに溶解する。水洗、乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒;クロロホルム:酢酸エチル)で精製して、2'-(2,3-ジ-O-アセチル-4,6-O-ベンジリデン-β-D-

グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-3-(5-ベンゾ〔b〕フラニル)プロピオフェノン5.20gを得る。

【0098】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.98 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.90-3.05 (4H, m), 3.70-4.00 (3H, m), 4.25-4.35 (1H, m), 5.05 (1H, d, J=7.9, 9.4Hz), 5.41 (1H, t, J=9.4Hz), 5.58 (1H, d, J=7.9Hz), 5.63 (1H, s), 6.60 (1H, d, J=7.7Hz), 6.68 (1H, d, J=8.1Hz), 6.89 (1H, d, J=2.2Hz), 7.19 (1H, dd, J=1.8, 8.6Hz), 7.21 (1H, t, J=8.3Hz), 7.38 (5H, s), 7.45-7.55 (2H, m), 7.94 (1H, d, J=2.2Hz), 10.28 (1H, s)

FABMS (m/z) : 639 [ (M+Na)<sup>+</sup> ]。

【0099】(2) 2'-(2,3-ジ-O-アセチル-4,6-O-ベンジリデン-β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-3-(5-ベンゾ〔b〕フラニル)プロピオフェノン1.21gを酢酸15mlに溶解し、水1.5ml及びp-トルエンズルホン酸43mgを加え、室温で4.5時間攪拌する。反応液に水と酢酸エチルを加え、攪拌し、有機層を分取する。有機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒;クロロホルム:メタノール)で精製して、2'-(2,3-ジ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-3-(5-ベンゾ〔b〕フラニル)プロピオフェノン915mgを得る。

【0100】m. p. : 127-129℃

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.92 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.85-3.05 (4H, m), 3.45-3.75 (4H, m), 4.75 (1H, t, J=5.4Hz), 4.87 (1H, dd, J=8.0, 9.8Hz), 5.09 (1H, t, J=9.7Hz), 5.36 (1H, d, J=7.9Hz), 5.55 (1H, d, J=5.6Hz), 6.57 (1H, d, J=7.8Hz), 6.68 (1H, d, J=8.1Hz), 6.88 (1H, d, J=2.2Hz), 7.17 (1H, d, J=9.6Hz), 7.19 (1H, t, J=8.3Hz), 7.48 (1H, d, J=9.3Hz), 7.49 (1H, d, J=1.0Hz), 7.93 (1H, d, J=2.2Hz), 10.28 (1H, s)

FABMS (m/z) : 551 [ (M+Na)<sup>+</sup> ]。

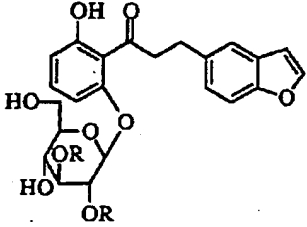
【0101】製造例8-10

製造例7と同様にして、対応する原料化合物から第2表記載の化合物を得る。

【0102】

【表2】

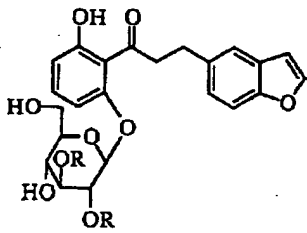
第2表(その1)

製造例番号		
	R	物理恒数等
8	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ $\text{CH}_2\text{CO}$	m.p.:89-93°C FABMS(m/z):639[(M+Na) <sup>+</sup> ] NMR(DMSO-d <sub>6</sub> , δ):1.06(3H,t,J=7.0Hz), 1.12(3H,t,J=7.0Hz), 2.9-3.1(4H,m), 3.4-3.6(7H,m), 3.7-3.8(1H,m), 3.95(2H,dd,J=13.8,16.8Hz), 4.10(2H,dd,J=9.8,16.8Hz), 4.74(1H,t,J=5.9Hz), 4.93(1H,dd,J=8.0,9.7Hz), 5.18(1H,t,J=9.5Hz), 5.43(1H,d,J=8.0Hz), 5.62(1H,d,J=5.5Hz), 6.58(1H,d,J=8.1Hz), 6.69(1H,d,J=8.1Hz), 6.87(1H,dd,J=1.0,2.2Hz), 7.17(1H,dd,J=2.5,8.3Hz), 7.19(1H,t,J=8.3Hz), 7.47(1H,d,J=9.2Hz), 7.49(1H,d,J=1.8Hz), 7.93(1H,d,J=2.2Hz), 10.28(1H,s)
9	$\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CO}$	m.p.:114-116°C FABMS(m/z):611[(M+Na) <sup>+</sup> ] NMR(DMSO-d <sub>6</sub> , δ):2.9-3.1(4H,m), 3.26(3H,s), 3.29(3H,s), 3.5-3.8(4H,m), 3.93(2H,dd,J=12.9,16.8Hz), 4.07(2H,dd,J=8.5,16.7Hz), 4.74(1H,t,J=5.9Hz), 4.94(1H,dd,J=7.9,9.8Hz), 5.19(1H,t,J=9.2Hz), 5.44(1H,d,J=7.9Hz), 5.64(1H,d,J=5.5Hz), 6.58(1H,d,J=7.8Hz), 6.69(1H,d,J=8.1Hz), 6.88(1H,d,J=2.2Hz), 7.17(1H,dd,J=1.8,8.4Hz), 7.19(1H,t,J=8.3Hz), 7.47(1H,d,J=8.3Hz), 7.49(1H,s), 7.93(1H,d,J=2.2Hz), 10.28(1H,s)

【0103】

【表3】

第2表 (その2)

製造例番号		
	R	物理恒数等
10	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OCO	FABMS(m/z):611[(M+Na) <sup>+</sup> ] NMR(DMSO-d <sub>6</sub> , δ):1.17(3H,t,J=7.2Hz), 1.20(3H,t,J=7.1Hz), 2.9-3.1(4H,m),3.5-3.8(4H,m), 4.0-4.2(4H,m), 4.70(1H,dd,J=7.9,9.8Hz), 4.74(1H,t,J=5.9Hz), 4.95(1H,t,J=9.6Hz), 5.44(1H,d,J=8.0Hz), 5.71(1H,d,J=5.9Hz), 6.58(1H,d,J=8.4Hz), 6.66(1H,d,J=7.9Hz), 6.88(1H,dd,J=1.0,2.2Hz), 7.17(1H,dd,J=2.0,8.8Hz), 7.19(1H,t,J=8.3Hz), 7.48(1H,d,J=9.1Hz), 7.49(1H,s), 7.93(1H,d,J=2.2Hz), 10.26(1H,s)

## 【0104】製造例11

2'-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-3-(5-ベンゾ〔b〕フラニル)プロピオフェノン889mgとエトキシ酢酸250mgのピリジン溶液25mlに、氷冷下、N,N-ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド1527mgを加え、室温で19時間攪拌する。反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムを加え、攪拌し、有機層を分取する。有機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をメタノール-テトラヒドロフラン混液(10ml-10ml)に溶解し、トリエチルアミン202mgを加え、50℃で40分間攪拌する。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、水洗、乾燥する。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒;クロロホルム:メタノール)で精製して、2'-(6-O-エトキシアセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-3-(5-ベンゾ〔b〕フラニル)プロピオフェノン377mgを得る。

【0105】NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ:1.06(3H, t, J=7.0Hz), 2.99(2H, t, J=7.4Hz), 3.1-3.3(5H, m), 3.

41(2H, q, J=7.0Hz), 3.6-3.7(1H, m), 3.96(1H, d, J=16.6Hz), 4.03(1H, d, J=16.6Hz), 4.1-4.2(1H, m), 4.36(1H, dd, J=1.8, 11.7Hz), 4.98(1H, d, J=7.3Hz), 5.22(1H, d, J=4.5Hz), 5.31(1H, d, J=5.5Hz), 5.34(1H, d, J=5.2Hz), 6.56(1H, d, J=8.1Hz), 6.64(1H, d, J=8.1Hz), 6.87(1H, dd, J=1.0, 2.2Hz), 7.20(1H, dd, J=1.8, 8.1Hz), 7.23(1H, t, J=8.3Hz), 7.46(1H, d, J=8.4Hz), 7.51(1H, d, J=1.4Hz), 7.93(1H, d, J=2.2Hz), 10.87(1H, s)

FABMS(m/z):553[(M+Na)<sup>+</sup>].

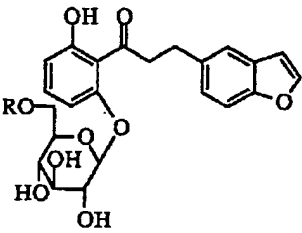
## 【0106】製造例12-15

製造例11と同様にして、対応する原料化合物から、第3表記載の化合物を得る。

## 【0107】

【表4】

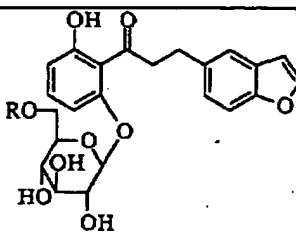
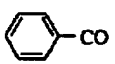
第3表 (その1)

製造例番号		
	R	物理恒数等
12	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CO	FABMS(m/z):539[(M+Na) <sup>+</sup> ] NMR(DMSO-d <sub>6</sub> , δ):2.99(2H,t,J=7.1Hz), 3.24(3H,s), 3.15-3.4(5H,m), 3.60-3.70(1H,m), 3.94(1H,d,J=16.6Hz), 4.00(1H,d,J=16.6Hz), 4.16(1H,dd,J=6.8,11.9Hz), 4.37(1H,dd,J=1.8,11.8Hz), 4.98(1H,d,J=7.4Hz), 5.23(1H,d,J=4.8Hz), 5.33(1H,d,J=4.8Hz), 5.36(1H,d,J=5.3Hz), 6.56(1H,d,J=8.1Hz), 6.64(1H,d,J=8.1Hz), 6.88(1H,d,J=2.7Hz), 7.20(1H,dd,J=1.8,8.2Hz), 7.24(1H,d,J=8.3Hz), 7.46(1H,d,J=8.4Hz), 7.51(1H,d,J=1.4Hz), 7.93(1H,d,J=2.2Hz), 10.86(1H,s)
13	CH <sub>3</sub> CO	FABMS(m/z):509[(M+Na) <sup>+</sup> ] NMR(DMSO-d <sub>6</sub> , δ):1.95(3H,s), 2.99(2H,t,J=7.4Hz), 3.2-3.4(5H,m), 3.5-3.7(1H,m), 4.07(1H,dd,J=6.6,11.8Hz), 4.28(1H,dd,J=2.0,11.9Hz), 4.97(1H,d,J=7.5Hz), 5.20(1H,d,J=4.6Hz), 5.29(1H,d,J=5.5Hz), 5.34(1H,d,J=5.2Hz), 6.56(1H,d,J=8.1Hz), 6.65(1H,d,J=8.1Hz), 6.87(1H,d,J=2.2Hz), 7.20(1H,dd,J=1.8,8.3Hz), 7.24(1H,t,J=8.3Hz), 7.46(1H,d,J=8.4Hz), 7.51(1H,d,J=1.4Hz), 7.93(1H,d,J=2.2Hz), 10.86(1H,s)

【0108】

【表5】

第3表 (その2)

製造例番号		
	R	物理恒数等
14		FABMS(m/z): 571 [(M+Na) <sup>+</sup> ] NMR(DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 2.37(2H, t, J=7.3Hz), 3.20-3.40 (5H, m), 3.75-3.85(1H, m), 4.28(1H, dd, J=7.5, 11.8Hz), 4.60(1H, dd, J=1.8, 10.7Hz), 5.02(1H, d, J=7.4Hz), 5.28(1H, d, J=4.0Hz), 5.40(1H, d, J=5.2Hz), 5.42(1H, d, J=5.3Hz), 6.53(1H, d, J=8.1Hz), 6.68(1H, d, J=8.1Hz), 6.86(1H, dd, J=1.0, 2.2Hz), 7.06(1H, t, J=8.3Hz), 7.17(1H, dd, J=1.8, 8.5Hz), 7.44(1H, d, J=8.4Hz), 7.49(1H, d, J=1.4Hz), 7.52(2H, t, J=7.8Hz), 7.67(1H, t, J=7.5Hz), 7.93(1H, d, J=2.2Hz), 7.95(2H, d, J=7.0Hz), 10.28(1H, s)
15	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CO	FABMS(m/z): 705 [(M+Na) <sup>+</sup> ] NMR(DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 0.85(3H, t, J=7.0Hz), 1.10-1.30 (24H, m), 1.40-1.50(2H, m), 2.20(2H, t, J=7.7Hz), 2.99(2H, t, J=7.3Hz), 3.25-3.35(5H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 4.06(1H, dd, J=6.8, 11.9Hz), 4.31(1H, dd, J=1.6, 11.8Hz), 4.97(1H, d, J=7.4Hz), 5.24(1H, d, J=4.8Hz), 5.31(1H, d, J=5.5Hz), 5.37(1H, d, J=5.2Hz), 6.56(1H, d, J=8.1Hz), 6.64(1H, d, J=8.1Hz), 6.87(1H, dd, J=1.0, 2.2Hz), 7.20(1H, dd, J=1.8, 8.5Hz), 7.22(1H, t, J=8.4Hz), 7.45(1H, d, J=8.5Hz), 7.51(1H, d, J=1.3Hz), 7.93(1H, d, J=2.2Hz), 10.92(1H, s)

## 【0109】製造例16

2'-〔2,3,6-トリ-O-アセチル-4-O-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-α-D-グルコピラノシル)-β-D-グルコピラノシルオキシ〕-6'-ヒドロキシアセトフェノン1541mgとベンゾ〔b〕フラン-5-カルバルデヒド350mgを製造例1又は2と同様に処理することにより、2'-〔4-O-(α-D-グルコピラノシル)-β-D-グルコピラノシルオキシ〕-6'-ヒドロキシ-3-(5-ベンゾ〔b〕フラニル)プロピオフェノン415mgを得る。

【0110】NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.00(2H, t, J=7.4Hz), 3.0-3.8(14H, m), 4.4-4.6(2H, broad), 4.90(2H, broad), 4.99(1H, d, J=7.7Hz), 5.06(1H, d, J=3.7Hz), 5.38(1H, d, J=5.4Hz), 5.47(1H, broad), 5.60(1H, broad), 6.56(1H, dd, J=0.7, 8.4Hz), 6.69(1H, d, J=7.9Hz), 6.88(1H, dd, J=1.0, 2.2Hz), 7.21(1H, dd, J=1.8, 8.5Hz), 7.24

(1H, t, J=8.3Hz), 7.46(1H, d, J=8.5Hz), 7.53(1H, d, J=1.2Hz), 7.92(1H, d, J=2.2Hz), 10.95(1H, s)

FABMS.(m/z): 629 [(M+Na)<sup>+</sup>].

## 【0111】製造例17

2'-〔2,3,6-トリ-O-アセチル-4-O-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-α-D-グルコピラノシル)-β-D-グルコピラノシルオキシ〕-6'-ヒドロキシアセトフェノン1541mgとベンゾ〔b〕チオフェン-5-カルバルデヒド389mgを製造例1と同様に処理することにより、2'-〔4-O-(α-D-グルコピラノシル)-β-D-グルコピラノシルオキシ〕-6'-ヒドロキシ-3-(5-ベンゾ〔b〕チエニル)プロピオフェノン645mgを得る。

【0112】NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.03(2H, t, J=7.6Hz), 3.0-3.8(14H, m), 4.51(1H, t, J=5.5Hz), 4.57(1H, t, J=5.6Hz), 4.88(1H, d, J=4.9Hz), 4.91(1H, d, J=5.6Hz), 5.00(1H, d, J=7.7Hz), 5.06(1H, d, J=3.8Hz), 5.4

0 (1H, d, J=5.7Hz), 5.47 (1H, d, J=6.0Hz), 5.61 (1H, d, J=3.3Hz), 6.56 (1H, d, J=8.4Hz), 6.69 (1H, d, J=7.9Hz), 7.25 (1H, t, J=8.3Hz), 7.29 (1H, dd, J=1.6, 8.7Hz), 7.39 (1H, d, J=5.5Hz), 7.70 (1H, d, J=5.4Hz), 7.77 (1H, d, J=1.6Hz), 7.87 (1H, d, J=8.2Hz), 10.97 (1H, s)

FABMS (m/z): 645 [(M+Na)<sup>+</sup>].

【0113】製造例18

2'-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシアセトフェノン5g、ベンゾ〔b〕フラン-5-カルバルデヒド1.81gを(i)製造例1と同様に反応、処理して得られる粗製の2'-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-3-(5-ベンゾ〔b〕フラニル)アクリロフェノンを、エタノール50ml、10%水酸化カリウム水溶液10mlの混合溶液に溶かし、酸化白金120mgを触媒に用いて常圧下、接触還元を行う。触媒をろ去し、ろ液を氷冷下10%塩酸で中

和し、減圧下で濃縮する。残渣に酢酸エチルを加え、攪拌後、有機層を分取するか、あるいは(ii)製造例1と同様に反応、処理して得られる粗製の2'-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-3-(5-ベンゾ〔b〕フラニル)アクリロフェノンを、エタノール50ml、10%水酸化カリウム水溶液10mlの混合溶液に溶かし、その溶液に4-N,N-ジメチルアミノピリジン2.5g、10%パラジウム-炭素1.1gを加えて常圧下、接触還元を行う。触媒をろ去し、ろ液を氷冷下10%塩酸で中和し、減圧下で濃縮する。残渣に酢酸エチルを加え、攪拌後、有機層を分取する。有機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去し、得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、2'-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-3-(5-ベンゾ〔b〕フラニル)プロピオフェノン3.4gを得る。物性値は製造例1記載の通りである。

【0114】製造例19

製造例11と同様にして、対応する原料化合物から、第4表記載の化合物を得る。

【0115】

【表6】

第4表

製造例番号	R		物理恒数等
	R		
19	CH <sub>3</sub> COO		FABMS(m/z): 525 [(M+Na) <sup>+</sup> ] NMR(DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 2.99(2H, t, J=7.5Hz), 3.10-3.40(5H, m), 3.63(1H, m), 3.64(3H, s), 4.15(1H, dd, J=6.4, 11.6Hz), 4.36(1H, dd, J=2.0, 11.6Hz), 4.98(1H, d, J=7.6Hz), 5.21(1H, d, J=4.9Hz), 5.34(1H, d, J=5.4Hz), 5.35(1H, d, J=5.4Hz), 6.56(1H, d, J=8.1Hz), 6.64(1H, d, J=8.1Hz), 6.87(1H, dd, J=1.0, 2.2Hz), 7.20(1H, dd, J=1.8, 8.5Hz), 7.22(1H, t, J=8.3Hz), 7.46(1H, d, J=8.4Hz), 7.51(1H, d, J=1.5Hz), 7.92(1H, d, J=2.2Hz), 10.88(1H, s)

【0116】参考例1

2', 6'-ジヒドロキシアセトフェノン1.065g、炭酸カドミウム4.83g及びトルエン100mlの混合物をディーン・シュターク蒸留管(Dien-S tark trap)で溶媒を除きながら還流する。溶媒を30ml除いた後、2, 3, 6-トリ-O-アセチル-4-O-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-α-D-グルコピラノシル)-β-D-グルコピラノ

シルブロミド11.42gを加え、17時間還流する。冷却後、不溶物をろ別し、ろ液を濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して2'-O-(2, 3, 4, 6-トリ-O-アセチル-4-O-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-α-D-グルコピラノシル)-β-D-グルコピラノシル)-6'-ヒドロキシアセトフェノン4.30gを得る。

【0117】IR (nujol) cm<sup>-1</sup>: 1750, 1



630

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.01 (3H, s), 2.03 (6H, s), 2.04 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.59 (3H, s), 3.8-4.35 (6H, m), 4.46 (1H, dd, J=2.9, 12.2Hz), 4.87 (1H, dd, J=4.2, 10.5Hz), 5.06 (1H, t, J=9.8Hz), 5.21 (1H, d, J=7.3Hz), 5.32 (1H, d, J=2.5Hz), 5.35-5.47 (3H, m), 6.49 (1H, d, J=8.3Hz), 6.71 (1H, d, J=8.3Hz), 7.36 (1H, t, J=8.3Hz), 12.96 (1H, s)

FABMS (m/z): 793 [(M+Na)<sup>+</sup>].

【0118】

【発明の効果】本発明の有効成分であるプロピオフェノン誘導体〔I〕及びその薬理的に許容しうる塩は、腎臓でのグルコース再吸収阻害作用に基づく優れた尿糖増加作用を有し、血糖降下薬として有用である。例えば、ラ

ットに経口投与した場合、本発明の有効成分である化合物はフロリジン投与の11~100倍にまで尿糖を増加させることができる。

【0119】また、本発明の有効成分であるプロピオフェノン誘導体〔I〕は毒性が低く、例えば、2'-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-3-(5-ベンゾ〔b〕フラニル)プロピオフェノンまたは2'-(2,3-ジ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-3-(5-ベンゾ〔b〕フラニル)プロピオフェノンをマウスに単回経口投与(3000mg/kg)しても死亡例は見られなかった。更に、本発明の有効成分である化合物は、体内での加水分解で生じるアグリコン部分の促進拡散型糖輸送担体の阻害作用が弱いという特徴も有する。

【0120】従って、本発明の有効成分である化合物〔I〕は、高血糖を是正し、グルコース・トキシシティーの悪循環を断ち切ることができ、糖尿病〔例えば、インスリン依存型糖尿病(I型糖尿病)、インスリン非依存型糖尿病(II型糖尿病)等の真性糖尿病等〕の予防・治療に効果的に使用することができる。

---

フロントページの続き

(72)発明者 稲益 正徳

埼玉県三郷市早稲田3-4-3-407

(72)発明者 荒川 健司

埼玉県浦和市瀬ヶ崎2-3-2-211

POWERED BY **Dialog****Medicinal composition comprising propiophenone derivatives - useful for treating and preventing diabetes****Patent Assignee: TANABE SEIYAKU CO****Patent Family**

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
JP 9188625	A	19970722	JP 96293523	A	19961106	199739	B
JP 3006513	B2	20000207	JP 96293523	A	19961106	200012	

**Priority Applications (Number Kind Date): JP 95287740 A ( 19951107)****Patent Details**

Patent	Kind	Language	Page	Main IPC	Filing Notes
JP 9188625	A		17	A61K-031/70	
JP 3006513	B2		16	A61K-031/7034	Previous Publ. patent JP 9188625

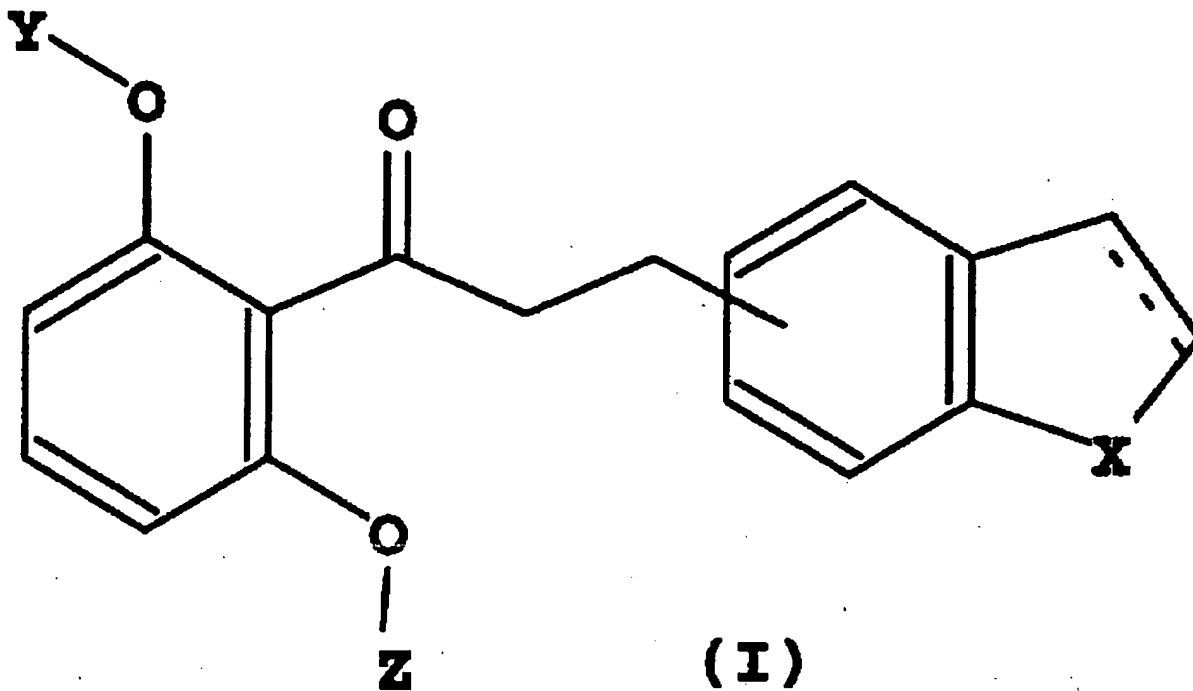
**Abstract:**

JP 9188625 A

Medicinal compositions comprise propiophenone derivatives of formula (I) or their salts. X = O, S or methylene; OY = optionally protected OH; Z = beta -D-glucopyranosyl, 4-O-( alpha -D-glucopyranosyl)-beta -D-glucopyranosyl, or their derivatives having one or more acylated OH group.

USE - The compositions are used as hypoglycaemic compositions and for the prevention and treatment of diabetes.

Dwg.0/0



Derwent World Patents Index

© 2001 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 11442632